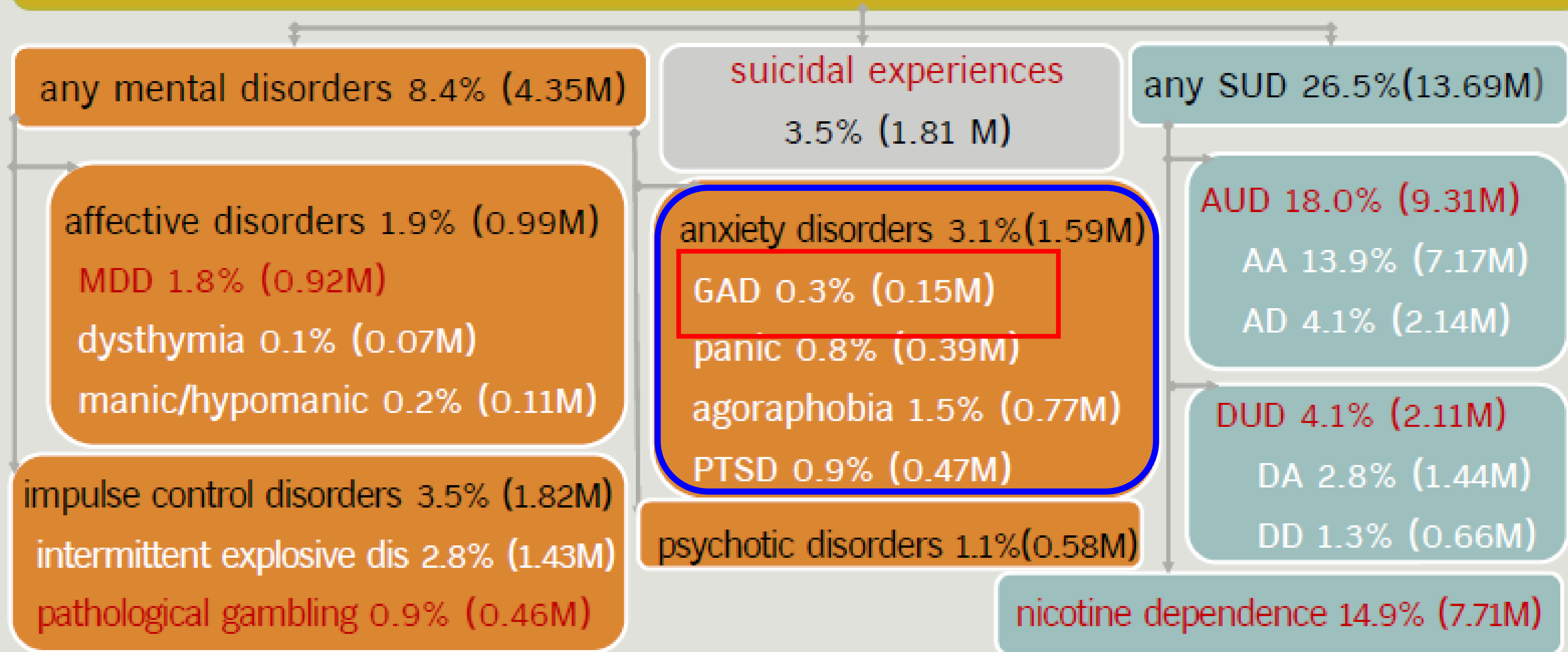


กัญชากับสุขภาพจิต

นายแพทย์บุรินทร์ สุรอรุณสัมฤทธิ์
ผู้อำนวยการกองบริหารระบบบริการสุขภาพจิต

วันที่ 30 เมษายน 2562
โรงแรมอมารี ดอนเมือง แอร์พอร์ต กรุงเทพมหานคร



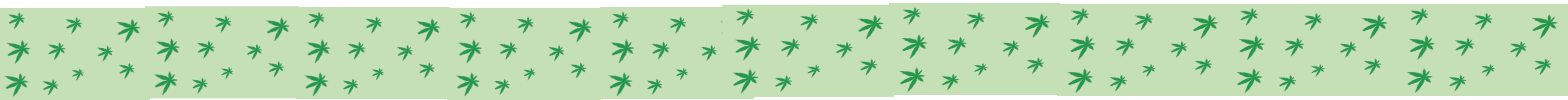


Thai national mental health survey 2013



Controversy Issue

- กัญชาก่อให้เกิดการเสพติดหรือไม่ : มี abuse, dependence
- กัญชาทำให้เกิดอาการทางจิตหรือไม่ : AE
- กัญชานำไปสู่โรคจิตเภทถาวรหรือไม่ : predictors of schizophrenia
- กัญชามีประโยชน์ในการบรรเทาหรือรักษาโรคจิตเวชหรือไม่
- กัญชาลดความเครียดได้ ดีกว่าเหล้า หรือบุหรี่



Overview: Key chemicals in cannabis

THC: delta 9-tetrahydrocannabinol

- Stimulates the release of dopamine
- THC's effects vary mostly according to the potency of the strain, methods of consumption and personal variability
- Effects of THC
    - Relaxed sense of well-being
    - Heighten the senses, like make colors seem brighter
    - Changes the sense of time
    - ALso : anxiety, fearfulness and panic
    - Hallucination

Overview: Key chemicals in cannabis

CBD: cannabidiol

- No highs and counter the effects of THC
- Relieves paranoia and anxiety.
- Beneficial in treating the side effects of chemotherapy and treating epilepsy.

Other chemicals of interests:

- cannabinol
- cannabigerol
- tetrahydrocannabivarin
- cannabichromene



Cannabis-use disorder

- งานวิจัยในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่า บุคคลที่ใช้อาจเกิดภาวะพึ่งพากัญชา
- cannabis use disorder จะมีลักษณะเหมือนกับ substance use disorders อื่น (F12.X)
- Withdrawal : การใช้เป็นประจำ ทำให้เกิด desensitization และ down regulation ของ CB1 receptors ความรุนแรงน้อยกว่า
- อาการ withdrawal จะเกิดใน
  - 1-2 วันหลังหยุด สูงสุดใน 2–6 วัน อาการจะหายไปใน 1-2 อาทิตย์
  - receptors จะกลับทำงานปกติใน 4 อาทิตย์



- อาการถอนประกอบด้วยคลื่นไส้ ปวดท้อง เวียนศีรษะ

ข้อมูลปัจจุบัน : อัตราส่วนของ CBD และ THC กับการเสพติด

- คนที่สูบกัญชาที่มี อัตราส่วนของ CBD สูงกว่า THC
  - จะลดความสนใจในสารเสพติดและอาหาร เมื่อเทียบกับกลุ่มที่สูบ THC สูง
  - คะแนนประเมินการเสพติดจะต่ำ (self-rated liking of cannabis stimuli)
- CBD น่าจะมีบทบาทในการรักษาการเสพติด cannabis-use disorder (Morgan, Freeman,Schafer, and Curran 2010)
- ปัจจุบัน จากการคัดสายพันธุ์ กัญชามีอัตราส่วนของ THC สูงขึ้นมาก



สรุป Cannabis กับการเสพติด

- CB1 agonists มีผล rewarding effects ในมนุษย์และสัตว์ทดลอง แต่ไม่มากเท่ากับ opiates หรือกลุ่มกระตุ้นประสาท อาจมีหลักฐานการช่วยรักษาเรื่องยาเสพติด
- THC จะไปจับกับ CB1 agonists มีผลเพิ่ม Dopamine โดยกลไกทางอ้อมผ่าน glutamate และ GABA neurons
- ไม่พบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างสมองแบบถาวร ในบุคคลที่ใช้กัญชาเป็นประจำ
- การได้รับ CB1 agonists สามารถทำให้เกิดการเสพซ้ำในยาเสพติดตัวอื่น
- CB1 antagonists สามารถป้องกัน
  - drug-priming-induced relapse
  - relapse triggered by re-exposure to drug-paired cues
- มีความสัมพันธ์ระหว่าง cannabinoid reward และ opiate reward
- การใช้ cannabis ในระหว่างการรักษา opiate addiction น่าจะมีประโยชน์ให้ผู้ป่วยคงอยู่ในโปรแกรม



- low doses of THC may have .....
  - Female positive effects on sexual desire and function in females, but may hinder erectile functioning in men.

ผลข้างเคียงจากการใช้กัญชา ระยะสั้น

-ระบบประสาท

-ปัญหาอารมณ์ พฤติกรรม

Euphoria,

confusion,

Somnolence,

hallucination,

paranoia

Table 3. Summary Estimates From Meta-analyses for Each AE Assessed: Odds of Participants Experiencing AE With Cannabinoid vs Placebo or Active Comparison

	No. of Studies (No. of Patients)	Summary OR (95% CI)	I^2, %
General AE categories			
Any	29 (3714)	3.03 (2.42-3.80)	31
Serious	34 (3248)	1.41 (1.04-1.92)	0
Withdrawal due to AE	23 (2755)	2.94 (2.18-3.96)	2
MedDRA high-level grouping[164]			
Gastrointestinal disorders	10 (1960)	1.78 (1.43-2.22)	0
Infections and infestations	7 (1681)	1.13 (0.87-1.46)	0
Psychiatric disorders	8 (1672)	3.10 (1.81-5.29)	55
Nervous system disorders	10 (1521)	3.17 (2.20-4.58)	46
Musculoskeletal and connective tissues disorders	7 (1310)	1.32 (0.75-2.32)	34
General disorders and administration site conditions	6 (1208)	1.78 (1.34-2.36)	0
Death	5 (929)	1.01 (0.51-2.00)	0
Ear and labyrinth disorders	3 (922)	2.72 (1.55-4.75)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5 (851)	0.80 (0.46-1.39)	0
Individual AEs			
Dizziness	41 (4243)	5.09 (4.10-6.32)	18
Dry mouth	36 (4181)	3.50 (2.58-4.75)	28
Nausea	30 (3579)	2.08 (1.63-2.65)	0
Fatigue	20 (2717)	2.00 (1.54-2.62)	0
Somnolence	26 (3168)	2.83 (2.05-3.91)	27
Euphoria	27 (2420)	4.08 (2.18-7.64)	49
Depression	15 (2353)	1.32 (0.87-2.01)	0
Vomiting	17 (2191)	1.67 (1.13-2.47)	0
Diarrhea	17 (2077)	1.65 (1.04-2.62)	15
Disorientation	12 (1736)	5.41 (2.61-11.19)	0
Asthenia	15 (1717)	2.03 (1.35-3.06)	0
Drowsiness	18 (1272)	3.68 (2.24-6.01)	44
Anxiety	12 (1242)	1.98 (0.73-5.35)	54
Confusion	13 (1160)	4.03 (2.05-7.97)	0
Balance	6 (920)	2.62 (1.12-6.13)	0
Hallucination	10 (898)	2.19 (1.02-4.68)	0
Dyspnea	4 (375)	0.83 (0.26-2.63)	0
Paranoia	4 (492)	2.05 (0.42-10.10)	0
Psychosis	2 (37)	1.09 (0.07-16.35)	25



ผลของกัญชาต่อสมอง การเรียน การทำงาน และสุขภาพจิต

- การใช้กัญชาจำนวนมาก และเป็นเวลานาน
- อายุที่เริ่มใช้ ในเด็กหรือวัยรุ่น
- สัมพันธ์กับ การติดกัญชาระยะยาว
- สัมพันธ์กับ โรคจิตเวช ได้แก่ โรคจิต โรควิตกกังวลทางสังคม กระตุ้นอาการทางอารมณ์ของกลุ่มโรคไบโพลาร์

และภาวะ amotivational syndrome

การใช้ในวัยรุ่น

- ความเสี่ยงในการเกิด psychosis จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ในอายุน้อย เช่น ในวัยรุ่น (Arseneault et al. 2004; McGrath et al. 2010; Schubart, van Gastel, et al. 2011)
- บางการศึกษา พบความสัมพันธ์ เมื่อใช้ครั้งแรก 14 (Schimmelmann et al. 2012) , 17 (Ruiz-Veguilla et al. 2013)
- อาจเนื่องจากในวัยรุ่นสมองกำลังพัฒนาอยู่ และ cannabis ไปรบกวนการพัฒนาของสมอง



Table 1 (part 1 of 2): Summary of findings from 68 systematic reviews on adverse health effects and harms of marijuana use

Area	Outcomes assessed	Reviews included	Primary studies included	Reviews that included randomized studies	Mean quality score* (range)	Summary of findings
Brain changes	• Structural changes • Functional changes • Chemical changes	15	359	3	4.9 (1–8)	Association • Amygdala, hippocampal, white and grey matter volume, blood flow • Learning, attention, memory, overall activity • Glutamate, dopamine, N-acetylaspartate, myo-inositol, choline GABA No association • Intracranial and whole brain volume, corpus callosum
Cancer	• Testicular • Head and neck • Lung • Other cancers	4	62	None	7.5 (5–9)	Association • Testicular cancer No association • Head and neck, lung or other cancers
Mental health	• Psychosis and schizophrenia • Anxiety • Suicide and depression • Mania • Neurologic soft signs	22	394	None	6.4 (1–10)	Association • Psychosis, earlier onset of psychosis, relapse and readmission to hospital • Death by suicide, suicidal ideation, suicide attempt, depression, more severe mania, anxiety No association • Neurologic soft signs

K. Ally Memedovich BHSc et al.The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review, 2018

Amotivational syndrome



การหมดแรงจูงใจของชีวิต จะไม่คิดทำอะไรเลย อยากอยู่เฉยๆ ไป วันๆ ซึ่งมีผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตและการทำงานเป็นอย่างมาก

Marijuana amotivational syndrome
underscore marijuana as a risk factor for decreased general self-efficacy,
and offer implications and insights for marijuana prevention and future research

Medical cannabis and mental health: A guided systematic review (Walsh, Z. et al., 2017)

- Mental health conditions are prominent among the reasons for medical cannabis use.
- Cannabis has potential for the treatment of PTSD and substance use disorders.
- Cannabis use may influence cognitive assessment, particularly with regard to memory.
- Cannabis use does not appear to increase risk of harm to self or others.
- More research is needed to characterize the mental health impact of medical cannabis.



Cannabis and evidence-based indication in psychiatry

- Anxiety disorder (8) : SR - Penny F. Whiting et al (2015) + Keane Lim et al (2017) / Esther M. Blessing et al (2015) / A.W. Zuardi et al (1982) / Scott Shannon (2016) / Ila M. Linares (2018) / Iffland K. et al (2017)
- GAD (1) :: SR - Keane Lim et al (2017)
- Psychosis (4) :: SR - Penny F. Whiting et al (2015) + Keane Lim et al (2017) / Linda A. Parker (2014) / Zuardi et al. (2008)
- Schizophrenia (3) :: McGuire P. et al (2017) / Deiana S. (2013) / Leweke et al. (2012)
- PTSD (2) :: SR - Keane Lim et al (2017) / Esther M. Blessing et al (2015)
- Depression (1) + Sleep disorder (1) :: SR - Penny F. Whiting et al (2015)
- Alzheimer's disease (1) + Dementia (1) :: SR - Keane Lim et al (2017)

Indication of use	Form	Constituent	Dosage	Route of administration	Efficacy	International approval	References
Agitation & restlessness in AD	Dronabinol , Nabilone (2nd line)	Synthetic THC	0.5-2.5 mg/d (2-3 times), 0.5 mg-8 mg (recommend 2 mg BD)	Oral Capsule	Mixed results but well tolerated	-	i ii
	Locally extracted THC	1:0 (THC : CBD)	2.5 mg/d once daily	Oral	Significant decrease	-	iii
Anorexia nervosa	Dronabinol	Synthetic THC	2.5-7.5 mg twice daily	Oral Capsule	marginal weight gain and activity	-	iv v
Acute schizophrenia	CBD (Chemovar)	0:1 (THC : CBD)	200 mg/d (2-4 times) (max 800 mg/d)	Oral	Comparable to Amisulpride	-	vi vii
Alzheimer's diseasae prevention	THC	THC-CBD	-	-	-	Pre-clinical	viii ix
Adult treatment resistance epilepsy	Community survey, mixed	CBD	-	Mixed	47.7% reduction seizure frequency	-	x
Anxiety disorder	CBD	CBD	200-600 mg	-	-		xi

JAMA : June,2015

CANNABIDIOL AND ANXIETY DISORDER



Esther M. Blessing et al (2015) Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders

- CBD 300-600 mg/d
- outcome : visual analogue mood scale (VAMS)
- cannabidiol was associated with a greater improvement on the anxiety factor of a visual analogue mood scale (mean difference from baseline, −16.52; *P* value = .01) compared with placebo during a simulated public speaking test

Keane Lim et al (2017) A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders

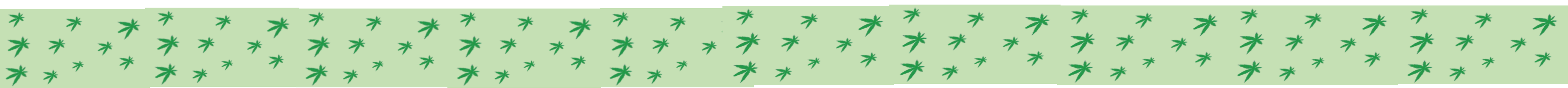
- CBD 600 mg/d
- outcome : visual analogue mood scale (VAMS) Negative Self-statement scale (SSPS-N)
- Pre-treatment of cannabidiol significantly reduced anxiety measured by the visual analogue mood scale.

CANNABIDIOL AND ANXIETY DISORDER



Scott Shannon (2016) CBD oil can be an effective compound to reduce anxiety and insomnia secondary to PTSD

- CBD 25 mg / d และ 175 mg / d)
- Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)
- Anxiety scores decreased within the first month in 57 patients (79.2%) and remained decreased during the study duration.
- Cannabidiol may hold benefit for anxiety-related disorders



Depression : X


Meta-analysis : moderately to highly biased risk


No other support papers

Schizophrenia : need more studies


Systematic review : high risk of bias


RCT : CBD (1000 mg) improve PANSS scale, decrease CGI-S, improve GAF


1 review support CBD in treating psychotic symptoms in both negative and positive symptoms


1 review support CBD in treating psychotic symptoms from Parkinson’s Disease


Dose : 800-1,000 mg oral administration

Anxiety disorders : compelling

- Meta-analysis : may be related to relieve anxiety symptoms in patients with chronic diseases
- Systematic review : unclear risk of bias
- PTSD : decrease recurring and distressing dreams
- PTSD กับ CB1
  - การเพิ่มการทำงานของ CB1 จาก CB1 agonists หรือ FAAH inhibitors
  - ทำให้เกิด Extinction learning หรือ การป้องกันการดึง ความจำที่เป็น trauma
  - อาจใช้นำมารักษา PTSD
  - พบว่า THC สามารถลด ฝันร้ายในผู้ป่วย PTSD ได้
- Alzheimer's Disease with BPSD : decrease agitation and violent behavior
- Esther M. Blessing et al [3] (2015) : CBD in all types of anxiety disorders (300-600 mg)

Areas of mental health research of interest in adults

- Adult psychopathology
    - Problematic substance use:
        - Favourable results with potential to facilitate the reduction in the use of other substances including nicotine and alcohol.
    - Anxiety:
        - mostly involved studies in PTSD and SAD
        - Evidence shows that people who were treated with cannabis develop cannabis-use disorders later.

Areas of mental health research of interest in adults

- Adult psychopathology
    - Depression
        - Equivocal evidence for depression
            - No solid evidence for the causal effect of amotivational syndrome.
        - May worsen symptoms of mania in people with BD
    - Psychosis
        - Association is robust.
        - Cannabis-psychosis paradox: the content of THC.

Cannabis - Psychosis

❖ การใช้กัญชาอย่างสม่ำเสมอในวัยรุ่น

- มีความเสี่ยงการเกิด psychosis เป็นสองเท่า (Moore et al. 2007),
- สัมพันธ์กับการเกิด psychosis ในอายุน้อย (Large et al. 2007)

❖ แต่ไม่อาจสรุปได้ว่ากัญชาทำให้เกิดอาการทางจิต อาจเนื่องจากกัญชาไปกระตุ้นให้เกิดอาการในกลุ่มเสี่ยง

❖ THC ทำให้เกิดอาการทางจิตชั่วคราว ในคนปกติ โดยมีได้ทั้ง + , - Symptoms ได้นาน 1-2 ชั่วโมงหลังใช้ สามารถทำให้อาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภทแย่ลง

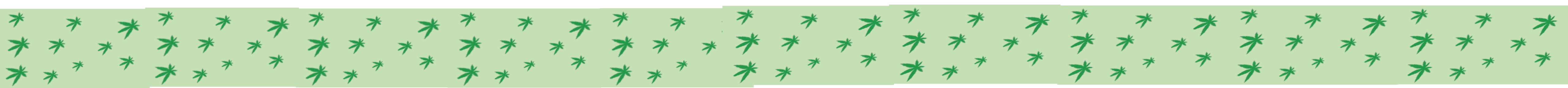
- อาการนั้นไม่ตอบสนองกับ anti-psychotic
- anti-psychotic ไม่สามารถป้องกันอาการทางจิต เมื่อผู้ป่วยไปเสพ
  - จากการทดลอง CBD อาจจะไปลดอาการ Psychotic ได้ (? ทั้งในคนปกติ และผู้ป่วย)
  - แต่ cognitive function ของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ cannabis จะดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้



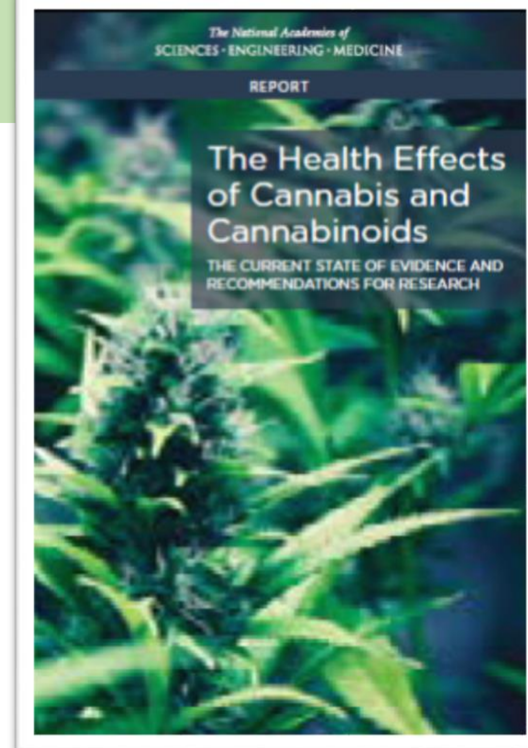
CBD กับการรักษาโรคจิต

- ใน Lab ลดอาการ psychosis-like ทั้งใน dopamine-based และ glutamate-based schizophrenia symptoms (Parolaro, Zamberletti, and Rubino 2014)
- เทียบ CBD และ anti-psychotic amisulpride เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (Leweke et al. 2012), พบว่า สามารถลดอาการ positive and negative syndrome scale (PANSS)
- แต่ CBD ไม่พบปัญหา EPS , น้ำหนักเพิ่ม หรือ เพิ่มระดับ prolactin
- สามารถใช้รักษา psychotic symptoms ในผู้ป่วย Parkinson





CONCLUSIONS FOR: MENTAL HEALTH



There is substantial evidence of a statistical association between cannabis use and:

- The development of schizophrenia or other psychoses, with the highest risk among the most frequent users

There is moderate evidence of a statistical association between cannabis use and:

- Better cognitive performance among individuals with psychotic disorders and a history of cannabis use
- Increased symptoms of mania and hypomania in individuals diagnosed with bipolar disorders (regular cannabis use)
- A small increased risk for the development of depressive disorders
- Increased incidence of suicidal ideation and suicide attempts with a higher incidence among heavier users
- Increased incidence of suicide completion
- Increased incidence of social anxiety disorder (regular cannabis use)

There is moderate evidence of *no* statistical association between cannabis use and:

- Worsening of negative symptoms of schizophrenia (e.g., blunted affect) among individuals with psychotic disorders

There is limited evidence of a statistical association between cannabis use and:

- An increase in positive symptoms of schizophrenia (e.g., hallucinations) among individuals with psychotic disorders
- The likelihood of developing bipolar disorder, particularly among regular or daily users
- The development of any type of anxiety disorder, except social anxiety disorder
- Increased symptoms of anxiety (near daily cannabis use)
- Increased severity of posttraumatic stress disorder symptoms among individuals with posttraumatic stress disorder

There is no evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:

- Changes in the course or symptoms of depressive disorders
- The development of posttraumatic stress disorder

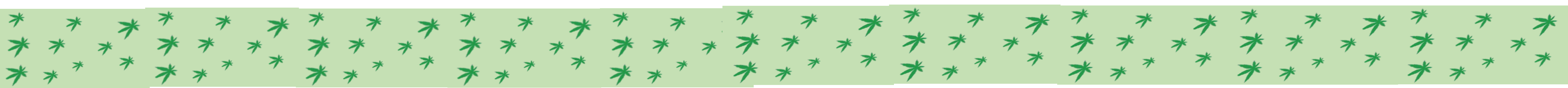
Relative contraindications

- People under 25 due to the potentially adverse effects on the developing brain.
- Severe liver or renal disease
- Drug dependence, including nicotine and heavy users of alcohol
- Other medications especially other sedatives such as opioids and benzodiazepines
- Paediatric and elderly patients—little is known about how these patient groups react to cannabis.

CONCLUSIONS

- ความเสี่ยงในการเกิดโรคจิตเภท เพิ่มเป็น 2 เท่า
- ความเสี่ยงเพิ่มเมื่อใช้ในอายุน้อย
- สายพันธ์ของกัญชามีผลกับการเกิดอาการทางจิต
- ในคนปกติอาจเกิดอาการทางจิตชั่วคราวได้ประมาณ 1-2 ชั่งโมง
- CBD อาจใช้เป็นรักษาอาการทางจิตได้ โดยเฉพาะในกลุ่มเฉพาะ และไม่มีผลข้างเคียงเหมือน ยารักษาโรคจิต





Precaution in cannabis use : needed

**Meta-analysis :** short-term mental adverse effects in delusion, hallucination, cognitive deficits (cognitive decline)

single, independent risk factor for developing psychosis in young age users

**Suggestion** : พัฒนามาตรการลดอันตรายโดยเฉพาะวัยรุ่น ห้ามใช้กัญชาและถ้ามีอาการ ควรมีการคัดกรองและนำเข้าสู่การประเมินรักษาเนิ่นๆ คำเตือนนี้ควรมีในกลุ่มที่ใช้สารสกัดที่มี THC ในการรักษาด้วย

**Meta-analysis :** short-term mental adverse effects in delusion, hallucination, cognitive deficits

**systematic review :** cannabis as single, independent risk factor for developing psychosis in young age users

**Suggestion :** develop the precaution on people using cannabinoid as a medical indication, young age should be restricted of use, stop medication if symptoms happens, be aware of symptoms happening in people using THC/CBD combination



ข้อสรุปคำแนะนำ (ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย)

กัญชามีฤทธิ์ทำให้เสพติดได้ ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ของสาร delta9-THC



กัญชาไม่ว่าในรูปแบบใดก็ตามยังไม่มีที่ใช้ทางการรักษาโรคทางจิตเวช *ในขณะนี้*

การใช้กัญชามีฤทธิ์รบกวนการทำงานของสมอง และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางจิตเวชได้

จากการศึกษาพบว่าการใช้กัญชาจะมีฤทธิ์รบกวนการทำงานของสมอง และเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางจิตเวชได้ เช่น หลงผิด หูแว่ว ประสาทหลอน อารมณ์แปรปรวน ซึมเศร้า วิตกกังวล เป็นต้น

โดยเฉพาะผู้ที่ใช้ตั้งแต่วัยเด็กและวัยรุ่น ปัจจุบันยังไม่มีวิธีบอกว่าใครจะมีความเสี่ยงดังกล่าวบ้าง

คำแนะนำ

1 บุคคลควรใช้กัญชาหรือสารสกัดตามข้อบ่งชี้ที่มีหลักฐานทางการแพทย์ที่ได้มาตรฐานรองรับเท่านั้น



2 การให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลของกัญชาทั้งประโยชน์และโทษ

ควรระบุให้ชัดเจนว่าเป็นผลของการใช้กัญชาหรือสารสกัด เช่น delta9-THC หรือ เป็นผลจากสารสังเคราะห์

3 บุคคลทั่วไปที่ไม่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ไม่ควรใช้กัญชา โดยเฉพาะเด็กและเยาวชนและผู้ที่มีโรคทางจิตเวช



ข้อแนะนำมาตรการการลดอันตราย (ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย)

- การลดอันตรายเป็นมาตรการที่อาจนำมาใช้ในผู้ที่ยังไม่พร้อมหยุดใช้กัญชา
- ลดปริมาณกัญชาที่อยู่ในตลาดมืด เพิ่มโอกาสการนำกัญชามาใช้เพื่อการรักษาในทางการแพทย์
- เป็นข้อดีในการลดอันตรายที่เกิดจากการใช้กัญชาได้ในประเทศที่มีระบบการควบคุมที่ชัดเจนและ สามารถบังคับใช้กฎหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

1. การให้ข้อมูลที่ถูกต้องและละเอียดถี่ถ้วนเกี่ยวกับกัญชา เช่น ประโยชน์ ความเสี่ยง และแนวทางในการหลีกเลี่ยงอันตรายจากการใช้กัญชา
2. การให้ความรู้ ความเข้าใจถึงรูปแบบ ปริมาณที่เหมาะสม ประโยชน์ และความเสี่ยงสำหรับผู้ที่ใช้กัญชาในแง่ของการรักษา
3. การแนะนำให้ใช้กัญชาในรูปแบบอื่นที่ไม่ใช่การเผาไหม้ เพื่อลดกระทบที่เกิดกับปอด
4. **ห้ามการใช้กัญชาในกลุ่มเยาวชน** และผู้ขับขี่ยานพาหนะ เพื่อลดผลกระทบที่เป็นอันตรายจากการใช้กัญชา

